

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-182460

(43)Date of publication of application : 07.07.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

// C07D233/96

(21)Application number : 08-357874

(71)Applicant : NIPPON ZOKI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 27.12.1996

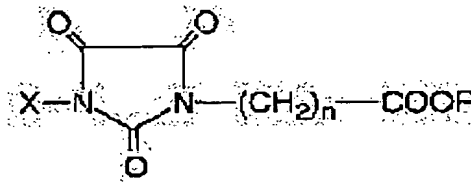
(72)Inventor : HOTTA ATSUSHI  
FUJISAWA HIROKI

## (54) 3-DEOXYGLUCOSONE GENERATION INHIBITOR

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having inhibiting actions on an intermediate 3-deoxyglucosone in the Maillard reaction capable of inducing saccharifying cross-linking of a protein participating in diseases such as arteriosclerosis by making the inhibitor include a specific parabanic acid derivative as an active ingredient therein.

SOLUTION: This inhibitor comprises at least one of a parabanic acid derivative represented by the formula [R is H or a lower alkyl; X is H, an alkyl, a cycloalkyl, a lower alkylcycloalkyl, phenyl, etc.; (n) is 1-4] (e.g. 3- carboxymethyl-1-methylparabanic acid) or its pharmaceutically permissible salt.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

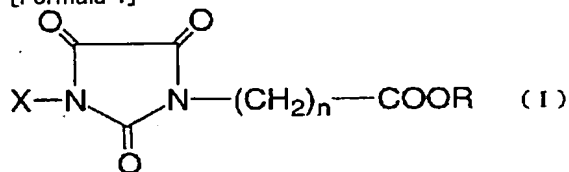
**CLAIMS**

---

[Serial Number] PC-262 [Claim(s)]

[Claim 1] A parabanic acid derivative expressed with a general formula (I), or a 3-deoxy glucosone generation inhibitor of the salt permitted pharmacologically which contains a kind as an active principle at least.

[Formula 1]



R expresses among [type the phenyl alkyl group by which hydrogen or a low-grade alkyl group, and X may be replaced with hydrogen, an alkyl group, a cycloalkyl radical, a low-grade alkyl cycloalkyl radical, a phenyl group or the low-grade alkyl group, the lower alkoxy group, the nitro group, and/or the halogen, and n is the integer of 1 thru/ or 4.]

[Claim 2] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 1 which is a bridge formation protein generation inhibitor.

[Claim 3] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 1 for prevention of a disease in which a cause is carried out by deposition to an organization of bridge formation protein, hardening, and denaturation, or a therapy.

[Claim 4] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 3 for prevention of arteriosclerosis, arthrosclerosis, a coronary artery nature disease, peripheral circulatory disturbance, or cerebrovascular disease, or a therapy.

[Claim 5] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 1 for a therapy of aging, or prevention.

[Claim 6] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 1 for a therapy of a disease caused by aging, or prevention.

[Claim 7] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 6 for a therapy of atherosclerosis, a coronary artery nature heart disease, cerebrovascular disease, senile cataract, or cancer, or prevention.

[Claim 8] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 1 for a therapy of diabetic complications, or prevention.

[Claim 9] A 3-deoxy glucosone generation inhibitor according to claim 8 for a therapy of a diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic cataract, diabetic microangiopathy, diabetic arteriosclerosis, or a diabetic dermopathy, or prevention.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the generation inhibitor of a Maillard reaction, especially the 3-deoxy glucosone which is the intermediate field of the later stage (anaphase glycosylation or secondary glycosylation).

[0002]

[Description of the Prior Art] the nonenzymatic saccharification from which the Maillard reaction was reported for the first time by French biochemist Maillard in 1912, and occurs between reducing sugars, such as grape sugar, and amino acid and protein — in order to participate in the denaturation of the bronzing which is a reaction and is produced between heat-treatment of food or storage, generation of a perfume component, taste, and protein etc., the food chemist mainly inquired — it came. The glycosyl hemoglobin (HbA1c) which is the small component of hemoglobin is identified in the living body, it becomes clear that this increases in a diabetic, and the relation between the onset of adult diseases, such as diabetic complications and arteriosclerosis, or advance of aging has come to attract attention from the meaning list of a Maillard reaction in the living body ignited by it in 1968.

[0003] Brown Lee etc. has reported the Maillard reaction in the living body in 1986. After the proteinic amino group and the aldehyde group of reducing sugar form a Schiff base first, it is distinguishable to two, a first half phase until it generates a stable AMADORI transition product through 1 and 2-enemy Norian, and the later stage which shifts to the Maillard reaction anaphase product (AGE) to which this is characterized by fluorescence, brown change, and molecule bridge formation through a further long-term reaction. this protein — saccharification — since solubility falls and hardens the anaphase glycosylation product which a bridge is constructed and is generated and it stops being able to receive decomposition by the protease easily, it carries out the cause of the deposition to an organization, hardening, and the denaturation, and becomes the cause of making the symptoms of various diseases showing. Although the protein over which a bridge is constructed by the Maillard reaction in the living body is a variety, the late protein of especially metabolic turnover, for example, a collagen, an elastin, hemoglobin, erythrocyte membrane, myelin, tubulin, LDL, a fibrin, serum albumin, lens protein, kidney glomerular basement membrane, etc. tend to receive a bridge formation polymerization. Even if the protein crosslinking reaction by the Maillard reaction is the normal blood sugar level, the gradual above-mentioned protein of metabolic turnover will be influenced, and the cause of proteinic aging and the deterioration will be carried out. such saccharification — aging and deterioration of the protein by bridge formation are considered to be the serious causes of the onset of various diseases, such as an adult disease which onset frequency increases in connection with aging. Therefore, by delaying generation of bridge formation protein (anaphase glycosylation product), or controlling substantially, the drugs for the therapy of a disease etc. or prevention in which a cause is carried out by the disease accompanying aging, the deposition to the organization of bridge formation protein, hardening, and denaturation can be offered, and it becomes possible to bring about extension of an animal life, of course.

[0004] From the above 1 which is the intermediate field in a Maillard reaction, and 2-enemy Norian, it is known extremely that reaction intermediate called amino groups, such as protein, and reactant high 3-deoxy osone will be generated. It is the 3-deoxy glucosone (3-DG) which 3-deoxy osone is equivalent to what dehydrated one molecule from reducing sugar, and is generated from a glucose or fructose. In production of the Maillard later stage product, this 3-DG is taken most seriously, and although various dicarbonyl one generates in a Maillard reaction, as for 3-DG, there are most amounts of generation. 3-DG has very high reactivity with the amino compound compared with a glucose etc., and its activity in which proteinic bridge formation is made to form is very high. AGE mentioned above — saccharification — it becomes the index of protein generation and some candidate material is identified until now as a result of the retrieval research by many researchers. AGE compounds, such as PIRARIN, a PIROPI lysine, and an imidazolone derivative, are considered to be the 3-DG origins among them, and it is shown clearly that 3-DG is greatly participating in arch forming of protein in the living body.

[0005] Since generation of the bridge formation protein to which aging and deterioration of protein in the living body are led is a factor which participates in the onset of various diseases, and aggravation as mentioned above, Retrieval of the material which checks a Maillard reaction in the living body is being performed. For example, invention about the Maillard reaction inhibitor which reacts to JP,6-67827,B with the carbonyl group of initial glycosylation products, such as 3-DG, and controls anaphase glycosylation of target protein is indicated. Although the aminoguanidine currently mentioned as the active principle is one of the material currently most studied in this field, it has not resulted in utilization as drugs. To JP,64-56614,A, moreover, thio cel carbazides, 1, 3-diamino guanidine, To

JP,2-167264,A, a benzoyl hydrazine etc. A cull BAJIN derivative, To a benzopyran derivative and JP,6-305964,A, at JP,3-204874,A A benzothiazole derivative, To JP,6-135968,A, a benzimidazole derivative etc. A hydantoin derivative, It is indicated by JP,8-157473,A, such as an imidazolidine derivative, at JP,7-133264,A that pyrazole system thiazolidine is useful as a Maillard reaction inhibitor.

[0006] although the inhibition activity of a Maillard reaction is measured in each above-mentioned official report by making into an index the amount of generation of the bridge formation polymerization protein or AGE (fluorescence intensity) which is the end product of a Maillard reaction — protein bridge formation in the living body in this invention persons — setting — most — important — high — the amount of generation of 3-DG which is activity reaction intermediate was made into the index. 3-DG is a causative agent which participates in bridge formation of protein in the living body, and it is clear that drugs which check this generation usefulness is high as an outstanding bridge formation protein generation inhibitor.

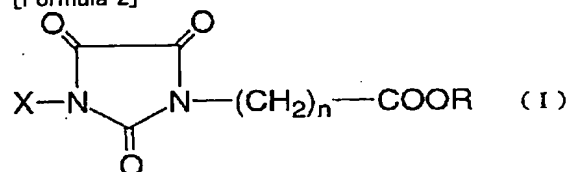
[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] saccharification of the protein with which the purpose of this invention participates in various diseases — it is offering the new generation inhibitor to the Maillard reaction intermediate-field 3-deoxy glucosone which carries out the cause of the bridge formation.

[0008]

[Means for Solving the Problem] a parabanic acid derivative by which this invention 3-deoxy glucosone (3-DG) generation inhibitor is expressed with the following general formula (I), or its salt permitted pharmacologically — a kind is contained as an active principle at least.

[Formula 2]



R expresses among [type the phenyl alkyl group by which hydrogen or a low-grade alkyl group, and X may be replaced with hydrogen, an alkyl group, a cycloalkyl radical, a low-grade alkyl cycloalkyl radical, a phenyl group or the low-grade alkyl group, the lower alkoxy group, the nitro group, and/or the halogen, and n is the integer of 1 thru/or 4.]

[0009]

[Embodiment of the Invention] the above-mentioned general formula (I) — setting — R — hydrogen or a low-grade alkyl group — the carbon number 1 of the shape of straight chains, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, and tert-butyl, or branching thru/or the alkyl group of 4 are expressed preferably. X Hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, The carbon number 1 of the shape of straight chains, such as tert-pentyl, hexyl, heptyl, and octyl, or branching thru/or 8 alkyl groups, Cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, The carbon numbers 3, such as cycloheptyl one and cyclo octyl, thru/or 8 cycloalkyl radicals, The above-mentioned cycloalkyl radical which has the carbon number 1 of the shape of straight chains, such as methyl, ethyl, propyl, and isopropyl, or branching thru/or the alkyl group of 3, The carbon number 1 of the shape of straight chains, such as a phenyl group or methyl, ethyl, propyl, and isopropyl, or branching thru/or 3 alkyl groups, The carbon number 1 of the shape of straight chains, such as methoxy and ethoxy \*\* propoxy and isopropoxy, or branching thru/or 3 alkoxy groups, The benzyl which may be replaced with halogens, such as a nitro group and/or fluorine, chlorine, a bromine, and iodine, The phenyl alkyl group which the phenyl group combined with the carbon numbers 1, such as phenylethyl, phenylpropyl, phenyl butyl, phenyl pentyl, and phenyl hexyl, thru/or the alkyl group of 5 is expressed.

[0010] The desirable embodiment of this invention 3-deoxy glucosone generation inhibitor which contains this invention compound expressed with said general formula (I) as an active principle is listed to below.

- (1) The 3-DG generation inhibitor which contains the compound whose R of a general formula (I) is hydrogen as an active principle.
- (2) The 3-DG generation inhibitor whose n is 1 among the compounds of the above-mentioned (1) publication.
- (3) The 3-DG generation inhibitor whose X is a phenyl alkyl group among the compounds of the above-mentioned (2) publication.
- (4) The 3-DG generation inhibitor whose X is a phenylmethyl radical among the compounds of the above-mentioned (3) publication.
- (5) The 3-DG generation inhibitor with which X is replaced by the nitro group among the compounds of the above-mentioned (4) publication and which is a phenylmethyl radical.
- (6) The 3-DG generation inhibitor which is the phenylmethyl radical by which X is replaced with the halogen among the compounds of the above-mentioned (4) publication.
- (7) The 3-DG generation inhibitor which is the phenylmethyl radical by which X is replaced with the nitro group and the halogen among the compounds of the above-mentioned (4) publication.

[0011] In this invention, the desirable compound is as follows.

[ — a compound — one — ] — three — — carboxymethyl — — — one — — — methyl — parabanic acid — [ —

a compound — two — ] — one — — — butyl — — — three — — — carboxymethyl — parabanic acid — [ — a compound — three — ] — three — — — carboxymethyl — — — one — — — isobutyl — parabanic acid — [ — a compound — four — ] — three — — — carboxymethyl — — — one — — — hexyl — parabanic acid —  
 -1-(2-methylbenzyl) parabanic-acid [compound 8] 3-carboxymethyl-1-(4-methylbenzyl) parabanic-acid [compound 6] — (2-methoxybenzyl) parabanic acid [compound 10] 3-carboxymethyl-1-(3-methoxybenzyl) parabanic acid [compound 11] 3-carboxymethyl-1-(3, 4-dimethoxy benzyl) Parabanic acid [0013] [Compound 12] 3-carboxymethyl-1-(2-chloro benzyl) parabanic acid [compound 13] 3-carboxymethyl-1-(3-chloro benzyl) — parabanic acid [compound 14] 3-carboxymethyl-1-(4-chloro benzyl) parabanic acid [compound 15] 1- ( ) [4-BUROMO benzyl ] -1-(4-fluoro benzyl) parabanic-acid [compound 17] 3-carboxymethyl-1-(2, 4-dichloro benzyl) parabanic-acid [ -3-carboxymethyl parabanic acid [compound 16] 3-carboxymethyl ] [a compound 18] 3-carboxymethyl-1-(3, 4-dichloro benzyl) Parabanic acid [0014] [a compound 19] — 3-carboxymethyl-1-(2-nitrobenzyl) parabanic acid [compound 20] 3-carboxymethyl-1-(3-nitrobenzyl) parabanic acid [compound 21] 3-carboxymethyl-1-(4-nitrobenzyl) parabanic acid [compound 22] 3-carboxymethyl-1-(4-chloro-3-nitrobenzyl) parabanic acid [0015 — ] [Compound 23] 3-carboxymethyl-1-(2-phenylethyl) parabanic acid [compound 24] 3-carboxymethyl-1-(2-(4-methylphenyl) ethyl) parabanic acid [compound 25] 3-carboxymethyl-1-(2-(3 —)) 4-dimethoxy phenyl ethyl parabanic acid [compound 26] 3-carboxymethyl-1-(2-(2-chlorophenyl) ethyl) parabanic acid [compound 27] 1-(2-(4-BUROMO phenyl) ethyl)-3-cull BOKISHIMECHI RUPARABAN acid [compound 28] 3-carboxymethyl -1-(2-(3, 4-dichlorophenyl) ethyl) parabanic acid [compound 29] 3-carboxymethyl-1-(2-(3-nitrophenyl) ethyl) parabanic acid [0016] [a compound 30] — 3-carboxymethyl-1-(3-phenylpropyl) parabanic acid [compound 31] 3-carboxymethyl-1-(4-phenyl butyl) parabanic acid [compound 32] 3-carboxy propyl-1-(3, 4-dichloro benzyl) parabanic acid [compound 33] 3-carboxymethyl-1-phenyl parabanic acid [compound 34] 1-carboxymethyl parabanic acid [0017 — ] this invention parabanic acid derivative can include the salt which can be permitted pharmacologically [ the compound expressed with said general formula (I) ], for example, can mention the salt of bases, such as a salt with metals, such as alkaline earth metal, such as alkali metal, such as sodium and a potassium, calcium, and magnesium, or aluminum, or ammonia, and an organic amine. this invention parabanic acid derivative includes the metal complex compound, for example, a complex compound with zinc, nickel, cobalt, copper, iron, etc. is mentioned. By the well-known method, these salts or a metal complex compound can be manufactured from this invention parabanic acid derivative of isolation, or can be changed mutually. Moreover, when stereoisomers, such as cis trans isomers, an optical isomer, and a conformer, exist in this invention compound, or when it exists in the state of a hydrate, this invention also includes any of the stereoisomer and hydrate.

[0018] About the manufacture method of this invention parabanic acid derivative, it can manufacture according to it according to a method given in JP,2-40368,A.

[0019]

[Example] In the following examples, this invention is further explained to details. In addition, the following examples are examples for explaining this invention concretely, and do not have restrictive semantics.

[0020] this invention compound can be used as physic combining the suitable support for physic or a suitable diluent, by any usual methods, can carry out [ \*\*\*\* ]-izing and can be prescribed to the dosage forms of taking orally or the solid-state for carrying out parenteral administration, a semisolid, a liquid, or a gas. In a formula, it is independent, or this invention compound can be combined suitably, and can be used [ this invention compound may be used in the form of the salt which can be permitted pharmacologically ], and it is good also as a compounding agent with other physic active ingredients.

[0021] It can consider as a tablet, powder, a granule, or a capsule with excipients of common use, such as an additive remaining as it is or suitable as internal use pharmaceutical preparation, for example, a lactose, mannite, corn starch, and potatostarch, combining suitably lubricant, such as disintegrator, such as binders, such as crystalline cellulose, a cellulosic, gum arabic, corn starch, and gelatin, corn starch, potatostarch, and a carboxymethyl-cellulose potassium, talc, and magnesium stearate, other extending agents, a humid-ized agent, a buffer, a preservative, perfume, etc.

[0022] It mixes with this invention compound with water-soluble bases, such as oleaginous bases, such as various bases, for example, cacao butter etc., emulsion bases, or macro gall, a hydrophilic radical agent, etc., and it is still better also as suppositories.

[0023] As injections, it can consider as a solution or suspension, such as an aqueous solvent or a nonaqueous nature solvent, for example, the aqua destillata for injection, a physiological saline, Ringer's solution, vegetable oil, a synthetic fatty-acid glyceride, higher-fatty-acid ester, and propylene glycol. for using it as inhalations and aerosols — this invention compound — the form of a solution, suspension, or minute fine particles — a gas or a fluid injection agent — and it is filled up in an aerosol can with a usual adjuvant like a wetting agent or a dispersant by request. this invention compound may be used as the dosage forms of a pressureless mold like a nebulizer or an atomizer.

[0024] In order to pharmaceutical-preparation-ize as ophthalmic solutions, using aqueous solvents, such as sterile purified water and a physiological saline, or the nonaqueous nature solvent for injection, it can consider as a solution or suspension and the preservative by which pressure of business is carried out, antiseptics, a germicide, etc. can also be added suitably.

[0025] Moreover, it is possible to pharmaceutical-preparation-ize according to the class of disease to dosage forms

other than the optimal above for the therapy, for example, ointment, cataplasms, etc.

[0026] although the desirable dose of this invention compound changes by the dosage forms for administration, the medication method, an administration period, etc., for acquiring a desired effect — general — an adult — receiving — a day — this invention compound — 10 thru/or 3,000mg — desirable — 20 — or 1,500mg can be administered orally. In the case of parenteral administration (for example, injections), a day dose has the desirable thing of the dosage level of 1/3 thru/or 10 of said dose.

[0027]

[Function] Below, the pharmacological test result about the 3-DG generation inhibition activity of this invention parabanic acid derivative is shown.

(1) After making measuring method 3-DG of 3-DG react with 2 and 3-diamino naphthalene and changing into a derivative, it carried out according to methods, such as Yamada which measures the fluorescence intensity and carries out the quantum of 3-DG, [J.Biol.Chem., 269 volumes, No. 32, and 20275 – 20280 pages (1994)]. That is, the perchloric acid solution was added to 1ml plasma 60 0.1ml%, deproteinization was carried out to it, it neutralized after 1-hour neglect under ice-cooling, and 1ml of saturation sodium-hydrogencarbonate aqueous solutions neutralized 0.6ml of supernatant liquid of centrifugal *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. at 4 degrees C. 25micro of methanol solutions I of 1 ppm 3 and 4-hexa dione which are internal standard material, and 0.1ml of 0.1% methanol solutions of the reaction reagent 2 and 3-diamino naphthalene were added to this, and the overnight reaction was carried out at 4 degrees C. 4ml ethyl acetate extracted the reaction product, and it was melted in the methanol aqueous solution 50% after concentration hardening by drying by the evaporator, was filtered in the ultra free C3-LG centrifugal filtration unit (Millipore make), and was made into the test sample.

[0028] HPLC column TSK-GEL and ODS-80Ts (the TOSOH make, 4.6x150mm) were used for 3-DG measurement of a sample. Using the buffer solution A (methanol: phosphate buffer solution : acetonitrile = 7:2:1) and the buffer solution B (\*\* = 4:3:3) as a mobile phase, it exchanged for the buffer solution B with 0 – 100% of straight line inclination in 20 – 26 minutes from the column temperature of 40 degrees C, and 1ml a part for /and the buffer solution A of the rates of flow, and elution was performed. The sample of 50microl was poured in and the derivative of 3-DG and internal standard material was detected by fluorescence (Em.503nm, Ex.271nm). The quantum was carried out with internal standardization from the acquired peak area value. As a result of measuring the 3-DG concentration in healthy people plasma and diabetic plasma with this measuring method incidentally, it was admitted that a diabetic's 3in plasma-DG concentration was twice [ about ] the healthy people.

[0029] (2) In the 3-DG generation inhibitory action exam of a tested drug, "OLETF (OtsukaLong-Evans Tokushima Fatty)" which is a diabetic natural onset model animal was used [pathophysiology, 33 volumes, No. 1, and 21 – 26 pages (1994)]. An OLETF rat presents Tsuguaki hyperglycemia with a sugar load, and showing the symptoms of a diabetic neuropathy is reported. Moreover, "LETO (Long-Evans Tokushima Otsuka)" which is a close relationship also hereditarily and does not show the symptoms of diabetes mellitus at all as the normal contrast rat was used.

[0030] The LETO rat which are a 20-weeks old OLETF rat and its normal contrast rat was classified into five groups of 1LETO control, 2LETO+ cane-sugar load, 3OLETF control, 4OLETF+ cane-sugar load, and 5OLETF+ cane-sugar load + tested drug administration \*\*. Carrying out the sugar load with the drinking water which contained cane sugar 30%, the tested drug was prepared to content solid food 0.5%, and performed \*\*\*\* administration. After performing a sugar load and tested drug administration for five months, the 3-DG concentration in plasma was measured. As a result of investigating \*\*\*\*\*, it checked that the dose per rat weight of 1kg of a tested drug (this invention compound 20) was about 50–80mg/day. An example of a result was shown in drawing 1.

[Drawing 1]

[0031] Although 3-DG in plasma did not increase even if the normal LETO rat carried out the load of the sugar as shown in drawing 1, in the OLETF rat which is a diabetic natural onset model animal, the 3-DG concentration in plasma was rising to Tsuguaki with the sugar load. In the group which prescribed this invention compound for the patient, the fall of significant 3-DG was accepted to the rise of this 3-DG.

[0032]

[Effect of the Invention] Since this invention compound has the operation which checks generation of 3-DG which is the reaction intermediate of high activity which participates in protein arch forming in a Maillard reaction so that more clearly than an above-mentioned pharmacological test result The deposition to the organization of bridge formation protein, hardening, the various diseases in which a cause is carried out by denaturation, For example, the disease of the same kind caused by arteriosclerosis, the arthrosclerosis, a coronary artery nature disease, peripheral circulatory bistrandance, the cerebrovascular disease, etc. and aging, For example, atherosclerosis, a coronary artery nature heart disease, cerebrovascular disease, senile cataract, Cancer etc. is useful in a list to the therapy of diabetic complications, such as a diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic cataract, diabetic microangiopathy, diabetic arteriosclerosis, and a diabetic dermatopathy, and prevention.

[0033] It is shown in JP,2-40368,A this invention parabanic acid derivative is indicated to be that this invention compound has aldose reductase inhibitory action. As a cause of the onset of diabetic complications, activity sthenia of a polyol pathway and proteinic saccharification are known as a main onset mechanism, and since this invention compound not only controls the proteinic saccharification based on 3-DG generation inhibitory action, but combines and has the inhibitory action to the aldose reductase which participates in activity sthenia of a polyol pathway, usefulness is very high [ the compound ] as desirable drugs to diabetic complications.



---

[Translation done.]

---

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the result of investigating 3-DG generation inhibitory action with this invention compound.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10-182460

(43) 公開日 平成10年(1998)7月7日

(51) Int. Cl.<sup>°</sup>

A61K 31/415

識別記号

AED

AAM

ABL

ABN

ABX

FI

A61K 31/415

AED

AAM

ABL

ABN

ABX

審査請求 未請求 請求項の数9

FD

(全6頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-357874

(22) 出願日 平成8年(1996)12月27日

(71) 出願人 000231796

日本臓器製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

(72) 発明者 堀田 鏡

愛知県日進市岩崎町芦刈間112-810

(72) 発明者 藤澤 裕樹

兵庫県加東郡社町木梨字川北山442番1 日

本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内

(74) 代理人 弁理士 村山 佐武郎

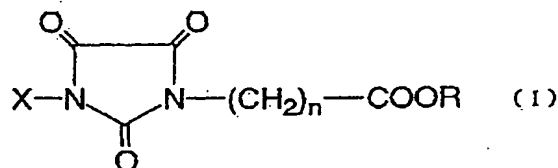
(54) 【発明の名称】 3-デオキシグルコソン生成阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 各種疾患に関与する蛋白質の糖化架橋を誘因するメイラード反応中間体3-デオキシグルコソン(3-DG)に対する新規な生成阻害剤を提供する。

【解決手段】 本発明は一般式(I)で表されるパラバン酸誘導体を有効成分として含有する3-DG生成阻害剤である。

【化1】



【式中、Rは水素又は低級アルキル基、Xは水素、アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキルシクロアルキル基、フェニル基或いは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び／又はハロゲンで置換されていてもよいフェニルアルキル基を表し、nは1乃至4の整数である。】

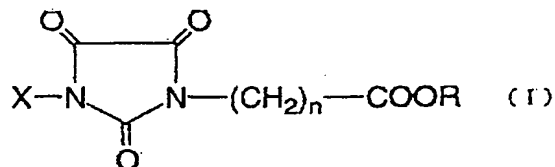
【効果】 本発明化合物はメイラード反応における蛋白質架橋形成に関与する高活性の反応中間体である3-DGの生成を阻害する作用を有するので、架橋蛋白質の組織への沈着や硬化、変性により誘因される各種疾患、老化により引き起こされる同種の疾患、並びに糖尿病合併症の治療、予防に有用である。

【整理番号】 PC-262

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) で表されるパラバン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【化1】



〔式中、Rは水素又は低級アルキル基、Xは水素、アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキルシクロアルキル基、フェニル基或いは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び／又はハロゲンで置換されていてもよいフェニルアルキル基を表し、nは1乃至4の整数である。〕

【請求項2】 架橋蛋白質生成阻害剤である請求項1記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項3】 架橋蛋白質の組織への沈着や硬化、変性により誘因される疾患の予防又は治療のための請求項1記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項4】 動脈硬化症、関節硬化症、冠動脈性疾患、末梢循環障害又は脳血管障害の予防又は治療のための請求項3記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項5】 老化の治療又は予防のための請求項1記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項6】 老化により引き起こされる疾患の治療又は予防のための請求項1記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項7】 アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、脳血管障害、老人性白内障又は癌の治療又は予防のための請求項6記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項8】 糖尿病合併症の治療又は予防のための請求項1記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【請求項9】 糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、糖尿病性微小血管障害、糖尿病性動脈硬化症又は糖尿病性皮膚障害の治療又は予防のための請求項8記載の 3-デオキシグルコソニン生成阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はメイラード反応、特にその後期段階（後期グリコシル化又は二次グリコシル化）の中間体である 3-デオキシグルコソニンの生成阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】メイラード反応とは、1912年にフランスの生化学者メイラードによって初めて報告されたもので、ブドウ糖などの還元糖とアミノ酸や蛋白質との間に起こる非酵素的な糖化反応であり、食品の加熱処理や貯蔵の間に生じる褐色化、芳香成分の生成、呈味、蛋白質の変性などに関与するため食品化学者によって主として研究されたきた。1968年、ヘモグロビンの小成分であるグリコシルヘモグロビン (HbA1c) が生体内で同定され、これが糖尿病患者において増加することが判明し、それを契機にメイラード反応の生体内における意義並びに糖尿病合併症、動脈硬化等の成人病の発症や老化の進行との関係が注目されるようになってきた。

【0003】生体内でのメイラード反応については、ブラウンリー等が1986年に報告している。先ず蛋白質のアミノ基と還元糖のアルデヒド基が Schiff 塩基を形成した後、1, 2-エナミノールを経て安定なアマドリ転移生成物を生成するまでの前期段階と、これがさらに長期の反応を経て、蛍光、褐色変化、分子架橋を特徴とするメイラード反応後期生成物 (AGE) に移行する後期段階の2つに区別できる。この蛋白質が糖化架橋されて生成する後期グリコシル化産物は、溶解度が低下して硬化しプロテアーゼによる分解を受け難くなるため、組織への沈着や硬化、変性を誘因し、様々な疾患を発症させる原因となる。生体内においてメイラード反応により架橋される蛋白質は多種であるが、特に代謝回転の遅い蛋白質、例えばコラーゲン、エラスチン、ヘモグロビン、赤血球膜、ミエリン、チューブリン、LDL、フィブリン、血清アルブミン、レンズ蛋白質、腎臓糸球体基底膜などが架橋重合を受けやすい。メイラード反応による蛋白質架橋反応は、正常な血糖値であっても代謝回転の緩徐な上記蛋白質は影響を受け、蛋白質の老化、劣化が誘因されることとなる。このような糖化架橋による蛋白質の老化・劣化は、加齢に伴って発症頻度が増加する成人病等の各種疾患の重大な発症原因と考えられている。従って、架橋蛋白質（後期グリコシル化産物）の生成を遅延させるか、或いは実質的に抑制することによって、老化に伴う疾患や架橋蛋白質の組織への沈着や硬化、変性により誘因される疾患などの治療又は予防のための薬剤が提供でき、もちろん動物寿命の延長をもたらすことが可能になるのである。

【0004】メイラード反応における中間体である上記 1, 2-エナミノールからは、蛋白質等のアミノ基と極めて反応性の高い 3-デオキシオソニンという反応中間体が生成されることが知られている。3-デオキシオソニンは還元糖から1分子脱水したものに相当し、グルコースまたはフラクトースから生成するものが 3-デオキシグルコソニン (3-DG) である。メイラード後期段階生成物の産生において最も重要視されているのがこの 3-DG であり、メイラード反応では種々のジカルボニルが生成するが、最も生成量が多いのが 3-DG である。3-

DGはグルコース等比べてアミノ化合物との反応性が非常に高く、蛋白質の架橋を形成させる活性が極めて高い。前述したAGEは糖化蛋白生成の指標になるものであり、多くの研究者による探索研究の結果、これまでに幾つかの候補物質が同定されている。その内、ピラリン、ピロピリジン、イミダゾロン誘導体等のAGE化合物は3-DG由来と考えられており、生体内における蛋白質の架橋形成に3-DGが人いに関与していることが明らかにされつつある。

【0005】上述したように、生体内蛋白質の老化や劣化を導く架橋蛋白質の生成は種々の疾患の発症、悪化に関与する要因であるため、生体内におけるメイラード反応を阻害する物質の探索が行われつつあり、例えば特公平6-67827号公報には3-DG等の初期グリコシル化産物のカルボニル基と反応して標的蛋白質の後期グリコシル化を抑制するメイラード反応阻害剤に関する発明が開示されており、その有効成分として挙げられているアミノグアニジンは本分野で最も研究されている物質の一つであるが、医薬品としての実用化には至っていない。また特開昭64-56614号公報にはチオセルカルバジド類、1, 3-ジアミノグアニジン、ベンゾイルヒドラジン等、特開平2-167264号公報にはカルバジン誘導体、特開平3-204874号公報にはベンゾピラン誘導体、特開平6-305964号公報にはベンゾチアゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体等、特開平6-135968号公報にはヒダントイン誘導体、特開平7-133264号公報にはイミダゾリジン誘導体等、特開平8-157473号公報にはピラゾール系チアゾリジン類などがメイラード反応阻害剤として有用であることが開示されている。

【0006】上記各公報においては、メイラード反応の最終生成物である架橋重合蛋白質又はAGE（蛍光強度）の生成量を指標としてメイラード反応の阻害活性を測定しているが、本発明者らは生体内の蛋白質架橋において最も重要で高活性な反応中間体である3-DGの生成量を指標とした。3-DGは生体内蛋白質の架橋に関与する原因物質であり、この生成を阻害する薬剤は優れた架橋蛋白質生成阻害剤として有用性が高いことは明らかである。

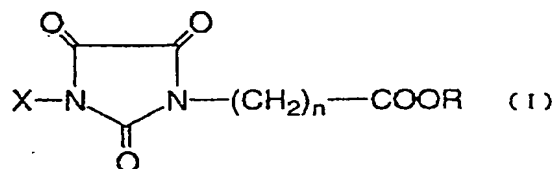
#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、各種疾患に関与する蛋白質の糖化架橋を誘因するメイラード反応中間体3-デオキシグルコソンに対する新規な生成阻害剤を提供することである。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明3-デオキシグルコソン（3-DG）生成阻害剤は下記一般式（I）で表されるパラバン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する。

#### 【化2】



〔式中、Rは水素又は低級アルキル基、Xは水素、アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキルシクロアルキル基、フェニル基或いは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び／又はハロゲンで置換されていてもよいフェニルアルキル基を表し、nは1乃至4の整数である。〕

#### 【0009】

【発明の実施の形態】上記一般式（I）において、Rは水素又は低級アルキル基、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至4のアルキル基を表す。Xは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至8のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数3乃至8のシクロアルキル基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至3のアルキル基を有する上記のシクロアルキル基、フェニル基、或いはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至3のアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の直鎖又は分枝状の炭素数1乃至3のアルコキシ基、ニトロ基及び／又は弗素、塩素、臭素、沃素等のハロゲンで置換されていてもよいベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等の炭素数1乃至5のアルキル基にフェニル基が結合したフェニルアルキル基を表す。

【0010】前記一般式（I）で表される本発明化合物を有効成分として含有する本発明3-デオキシグルコソン生成阻害剤の好ましい実施態様を以下に挙げる。

（1）一般式（I）のRが水素である化合物を有効成分として含有する3-DG生成阻害剤。

（2）上記（1）記載の化合物のうち、nが1である3-DG生成阻害剤。

（3）上記（2）記載の化合物のうち、Xがフェニルアルキル基である3-DG生成阻害剤。

（4）上記（3）記載の化合物のうち、Xがフェニルメチル基である3-DG生成阻害剤。

（5）上記（4）記載の化合物のうち、Xがニトロ基で置換されているフェニルメチル基である3-DG生成阻害剤。

(6) 上記(4)記載の化合物のうち、Xがハロゲンで置換されているフェニルメチル基である3-DG生成阻害剤。

(7) 上記(4)記載の化合物のうち、Xがニトロ基及びハロゲンで置換されているフェニルメチル基である3-DG生成阻害剤。

【0011】本発明において好ましい化合物は以下のとおりである。

〔化合物1〕3-カルボキシメチル-1-メチルパラバン酸

〔化合物2〕1-ブチル-3-カルボキシメチルパラバン酸

〔化合物3〕3-カルボキシメチル-1-イソブチルパラバン酸

〔化合物4〕3-カルボキシメチル-1-ヘキシルパラバン酸

〔化合物5〕3-カルボキシメチル-1-(4-メチルシクロヘキシル)パラバン酸

【0012】〔化合物6〕1-ベンジル-3-カルボキシメチルパラバン酸

〔化合物7〕3-カルボキシメチル-1-(2-メチルベンジル)パラバン酸

〔化合物8〕3-カルボキシメチル-1-(4-メチルベンジル)パラバン酸

〔化合物9〕3-カルボキシメチル-1-(2-メトキシベンジル)パラバン酸

〔化合物10〕3-カルボキシメチル-1-(3-メトキシベンジル)パラバン酸

〔化合物11〕3-カルボキシメチル-1-(3,4-ジメトキシベンジル)パラバン酸

【0013】〔化合物12〕3-カルボキシメチル-1-(2-クロロベンジル)パラバン酸

〔化合物13〕3-カルボキシメチル-1-(3-クロロベンジル)パラバン酸

〔化合物14〕3-カルボキシメチル-1-(4-クロロベンジル)パラバン酸

〔化合物15〕1-(4-ブロモベンジル)-3-カルボキシメチルパラバン酸

〔化合物16〕3-カルボキシメチル-1-(4-フルオロベンジル)パラバン酸

〔化合物17〕3-カルボキシメチル-1-(2,4-ジクロロベンジル)パラバン酸

〔化合物18〕3-カルボキシメチル-1-(3,4-ジクロロベンジル)パラバン酸

【0014】〔化合物19〕3-カルボキシメチル-1-(2-ニトロベンジル)パラバン酸

〔化合物20〕3-カルボキシメチル-1-(3-ニトロベンジル)パラバン酸

〔化合物21〕3-カルボキシメチル-1-(4-ニトロベンジル)パラバン酸

〔化合物22〕3-カルボキシメチル-1-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)パラバン酸

【0015】〔化合物23〕3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)パラバン酸

〔化合物24〕3-カルボキシメチル-1-(2-(4-メチルフェニル)エチル)パラバン酸

〔化合物25〕3-カルボキシメチル-1-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)パラバン酸

〔化合物26〕3-カルボキシメチル-1-(2-(2-クロロフェニル)エチル)パラバン酸

〔化合物27〕1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)-3-カルボキシメチルパラバン酸

〔化合物28〕3-カルボキシメチル-1-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)パラバン酸

〔化合物29〕3-カルボキシメチル-1-(2-(3-ニトロフェニル)エチル)パラバン酸

【0016】〔化合物30〕3-カルボキシメチル-1-(3-フェニルプロピル)パラバン酸

〔化合物31〕3-カルボキシメチル-1-(4-フェニルプロピル)パラバン酸

〔化合物32〕3-カルボキシプロピル-1-(3,4-ジクロロベンジル)パラバン酸

〔化合物33〕3-カルボキシメチル-1-フェニルパラバン酸

〔化合物34〕1-カルボキシメチルパラバン酸

【0017】本発明パラバン酸誘導体は、前記一般式(1)で表される化合物の薬学的に許容しうる塩を包含し、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、又はアルミニウム等の金属との塩、或いはアンモニア、有機アミン等の塩基類との塩を挙げることができる。本発明パラバン酸誘導体は、その金属錯化合物を包含し、例えば、亜鉛、ニッケル、コバルト、銅、鉄等との錯化合物が挙げられる。これらの塩若しくは金属錯化合物は公知の方法により、遊離の本発明パラバン酸誘導体より製造でき或いは相互に変換できる。また本発明化合物においてシス・トランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体が存在する場合、或いは水和物の状態で存在する場合においても、本発明はそのいずれの立体異性体及び水和物をも包含する。

【0018】本発明パラバン酸誘導体の製造方法に関しては、特開平2-40368号公報記載の方法に従って、或いはそれに準じて製造することができる。

【0019】

【実施例】以下の実施例において、本発明を更に詳細に説明する。尚、以下の実施例は本発明を具体的に説明するための一例であり、限定的な意味を有するものではない。

【0020】本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常

の如何なる方法によっても製剤化でき、経口又は非経口投与するための固体、半固体、液体又は気体の剤形に処方することができる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容しうる塩の形で用いてもよく、本発明化合物を単独で若しくは適宜組み合わせ用いることができ、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

【0021】経口投与製剤としては、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニト、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせ錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

【0022】さらに本発明化合物は、各種基剤、例えばカカオ脂等の油脂性基剤、乳剤性基剤又はマクロゴール等の水溶性基剤、親水性基剤等と混和して坐剤としてもよい。

【0023】注射剤としては水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液とすることができる。吸入剤、エアゾール剤として使用するには、本発明化合物を溶液、懸濁液又は微小粉体の形で、気体又は液体噴射剤と共に、且つ所望により湿潤剤又は分散剤のような通常の補薬と共にエアゾール容器内に充填する。本発明化合物は、ネブライザー又はアトマイザーのような非加圧型の剤形にしてもよい。

【0024】点眼剤として製剤化するには、滅菌精製水、生理食塩水等の水性溶剤又は注射用非水性溶剤を用いて、溶液若しくは懸濁液とすることができ、常用されている保存剤、防腐剤、殺菌剤等を適宜添加することもできる。

【0025】又、疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形、例えば、軟膏、パップ剤等に製剤化することが可能である。

【0026】本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果をを得るには、一般に成人に対して一日に本発明化合物を10乃至3,000mg、好ましくは20乃至1,500mg経口投与することができる。非経口投与（例えば注射剤）の場合、一日投与量は、前記投与量の3乃至10分の1の用量レベルのものが好ましい。

【0027】

【作用】以下に、本発明パラバン酸誘導体の3-DG生成阻害活性に関する薬理試験結果を示す。

(1) 3-DGの測定方法

3-DGを2, 3-ジアミノナフタレンと反応させ誘導体に変換した後、その蛍光強度を測定して3-DGを定量するYamada等の方法に準じて行った〔J. Biol. Chem.、269巻、32号、20275-20280頁（1994年）〕。即ち、1mlの血漿に0.1mlの60%過塩素酸溶液を加えて除蛋白し、氷冷下で1時間放置後、4℃で遠心しその上清0.6mlを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1mlで中和した。これに内部標準物質である1ppmの3, 4-ヘキサジオンのメタノール溶液25μlと反応試薬2, 3-ジアミノナフタレンの0.1%メタノール溶液0.1mlを添加し、4℃で一夜反応させた。反応産物は4mlの酢酸エチルで抽出し、エバポレーターで濃縮乾固後、50%メタノール水溶液に溶かしてウルトラフリーC3-LG遠心濾過ユニット（ミリポア製）で濾過して測定用試料とした。

【0028】試料の3-DG測定には、HPLCカラムTSK-GEL、ODS-80Ts（東ソー製、4.6×150mm）を使用した。移動相としては、緩衝液A（リン酸緩衝液：メタノール：アセトニトリル＝7：2：1）と緩衝液B（同＝4：3：3）を用い、カラム温度40℃、流速1ml/分、緩衝液Aから20～26分に0～100%の直線勾配で緩衝液Bに交換して溶出を行った。50μlの試料を注入し、3-DGおよび内部標準物質の誘導体を蛍光（Em. 503nm、Ex. 271nm）で検出した。得られたピーク面積値から内部標準法により定量した。ちなみに健康人血漿中および糖尿病患者血漿中の3-DG濃度を本測定法によって測定した結果、糖尿病患者の血漿中3-DG濃度は、健康人の約2倍であることが認められた。

【0029】(2) 被検薬の3-DG生成阻害作用  
本試験においては、糖尿病の自然発症モデル動物である“OLETF（OtsukaLong-Evans Tokushima Fatty）”を用いた〔病態生理、33巻、1号、21-26頁（1994年）〕。OLETFラットは糖負荷により著明な高血糖を呈し、糖尿病神経障害を発症することが報告されている。またその正常対照ラットとして、遺伝的にも近縁であり糖尿病を全く発症しない“LETO（Long-Evans Tokushima Otsuka）”を用いた。

【0030】20週齢のOLETFラットおよびその正常対照ラットであるLETOラットを、1) LETOコントロール、2) LETO+ショ糖負荷、3) OLETFコントロール、4) OLETF+ショ糖負荷、5) OLETF+ショ糖負荷+被検薬投与、の5群に分類した。30%ショ糖を含有した飲水により糖負荷し、被検薬は0.5%含有固形食に調製して混餌投与を行った。糖負荷および被検薬投与を5ヶ月間行った後、血漿中の3-DG濃度を測定した。接種量を調べた結果、被検薬（本発明化合物20）のラット体重1kg当たりの投与量は、およそ50～80mg/日であることを確認し

た。結果の一例を図1に示した。

【図1】

【0031】図1に示したとおり、正常なLETOラットは糖を負荷しても血漿中の3-DGは増加しなかったが、糖尿病の自然発症モデル動物であるOLETFラットでは糖負荷によって著明に血漿中の3-DG濃度は上昇していた。この3-DGの上昇に対して、本発明化合物を投与した群においては、有意な3-DGの低下が認められた。

【0032】

【発明の効果】上述の薬理試験結果より明らかなように、本発明化合物はメイラード反応における蛋白質架橋形成に関与する高活性の反応中間体である3-DGの生成を阻害する作用を有するので、架橋蛋白質の組織への沈着や硬化、変性により誘因される各種疾患、例えば動脈硬化症、関節硬化症、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害などや老化により引き起こされる同種の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、

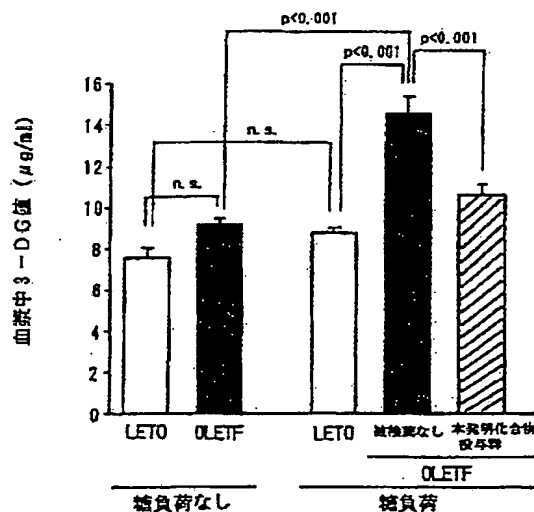
脳血管障害、老人性白内障、癌など、並びに糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、糖尿病性微小血管障害、糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性皮膚障害等の糖尿病合併症の治療、予防に有用である。

【0033】本発明パラバン酸誘導体が記載されている特開平2-40368号公報には本発明化合物がアルドース還元酵素阻害作用を有することが示されている。糖尿病合併症の発症原因として、ポリオール代謝経路の活性亢進と蛋白質の糖化が主たる発症メカニズムとして知られており、本発明化合物は3-DG生成阻害作用に基づく蛋白質の糖化を抑制するだけでなく、ポリオール代謝経路の活性亢進に関与するアルドース還元酵素に対する阻害作用も併せ有するため、糖尿病合併症に対する好ましい薬剤として極めて有用性が高い。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明化合物による3-DG生成阻害作用を調べた結果である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 31/415

識別記号

ACV

ADA

ADP

ADU

AGZ

F I

A 6 1 K 31/415

ACV

ADA

ADP

ADU

AGZ

// C 0 7 D 233/96

C 0 7 D 233/96